

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1957.

N° 788

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude ZIMMER

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Février 1931, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

**Contribution à l'étude
des Accidents Ano-Rectaux
de l'Antibiothérapie**

Président de Thèse : L. DE GENNES, Professeur

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, PARIS

1957

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1957.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude ZIMMER

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Février 1931, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

Contribution à l'étude des Accidents Ano-Rectaux de l'Antibiothérapie

Président de Thèse : L. DE GENNES, Professeur

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, PARIS

1957

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCC, BULLIARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, OLIVIER, RICHEL, SANNIE, SEZARY, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	BERNARD (E.)
Cancérologie médicale et sociale	MOUQUIN (M.)
Clinique de cardiologie	FAUVERT (R.)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	QUENU (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique Chirurgicale Réparatrice et Orthopédie	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cochin	MOREAU (R.)
Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PAST-VALLERY-RADOT L.
Clinique méd.-soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUBAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales Baudelocque	LACOMME (M.)
Port-Royal	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)

MM.

Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.).
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.).
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. titre pers.)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.).
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.).
Thérapeutique	BROUET (G.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Maîtres de Conférences-Agrégés et Agrégés

MM.		MM.	
Anatomie	DELMAS (A.) pr.s.ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER	Neurologie	LHERMITTE (F.).
		Obstétrique	GRASSET (J.)
			LE LORIER (G.).
			LEPAGE (F.)
			MERGER (R.)
Anatom. pathologique GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr. s. ch.			MORIN (P.)
	BUSSER (F.)		RAVINA (J.)
	GOUYGOU (Ch.)		ROBEY (M.).
Bactériologie	NEVOT (A.)	Ophtalmologie	BREGEAT (P.).
	CHRISTOL (D.).		DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale ..	ETTORI (J.) pr.s.ch.	Orthopédie	JUDET (R.)
	DESGREZ (P.).	Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.)
	POLONOVSKI (J.).		MADURO (R.)
	SCHAPIRA (R.).	Parasitologie	BRUMPT (L.C.).
Biologie médicale ..	BOURLIERE (F.)		CHABAUD (A.)
Dermato-Syphiligraph..	DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.).
Embryologie	TUCHMANN		BARCAT (J.).
			BAUMANN (J.)
Histologie	GOIJARD (R.).		CAUCHOIX (J.).
	N...		FAUREL (J.).
	N...		DUBOST (C.).
Hydrologie	CORNET (A.).		FLABEAU (F.).
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch.		GERMAIN (A.).
	DEPARIS (M.) pr.s.ch.		GOSSET (J.)
Maladies infectieuses.	BASTIN (R.).		LAURENCE (G.)
Médecine légale et du	DEROBERT (L.) pr.s.ch.		LORTAT-JACOB (J.)
travail	GAULTIER (M.)		MATHEY (J.).
	HADENGUE (A.)		OLIVIER (Cl.)
	ALBAHARY (C.).		POILLEUX (F.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)	Pathologie expériment	THOMERET (G.).
			VERNE (J.-M.).
			LOEPPER (J.).
			MAURICE (P.).

Pathologie médicale..	MM.		MM.
	BOUDIN (G.)	Pédiatrie	JOSEPH (R.)
	BOUVIER (J.B.).		MOZZICONACCI (P.).
	BRICAIRE (H.).		POLONOVSKY (Cl.).
	BRISSAUD (H.).	Pharmacologie	CHEYMOL (J.) pr.s.ch.
	CASTAIGNE (P.).		LEVY (Mlle J.) p.s.ch.
	CONTE (M.).	Physiologie	BARJON (D.) pr.s.ch.
	DEROT (M.).		PARROT (J.) pr.s.ch.
	DOMART (A.).		DEJOURS (P.).
	LAMOTTE (M.).	Physique médicale ..	DJOURNO (A.) pr.s.ch.
	LAROCHE (Cl.).		GOUGEROT (L.)
	MAGREZ (Cl.).	Pneumo-Phtisiologie..	KREIS (B.)
	MILLIEZ (P.).	Psychiatrie	PICHOT (P.).
	PEQUIGNOT (H.).		Psychiatrie infantile..
	PERRAULT (M.).		MICHAUX (Z.).
	RAMBERT (P.).	Rhumatologie	DELBARRE (F.).
	ROYER (P.).	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
	THIEFFRY (St.).		CERNEA (P.).
	TURIAF (J.).	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.).
	WOLFROMM (R.).	Urologie	KUSS (R.)
	N...		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

Chargés de Cours de Clinique Annexe à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale.	AMELINE (A.)	Clinique neurologique.	DE SEZE (S.).
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale..	MAYER (M.).
	LEGER (L.)	Clinique ophtalmolog..	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique ..	LAPLANE (R.).
	ROUX (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.).
Clinique médicale ...	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (M.) pr.s.ch.		
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	CHARENTREUIL (Mlle G.).

Conservateur, chargé de la direction	M. le Dr HAIN (A.)
Conservateur	Mlle GOIGNON
Bibliothécaires	DUMAITRE (Mlle P.)
	LAURENT (Mlle H.)
	LE NOIR (Mlle G.)
	QUIEVREUX (Mlle E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON ÉPOUSE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DE GENNES

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôpital Broussais
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter de présider notre
Thèse.*

Respectueux hommages.

A NOS JUGES

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT PEDOYA

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Nous lui sommes très reconnaissant pour les conseils qu'il nous a prodigués au cours de notre séjour dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALFRED BENSAUDE

Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré cette Thèse et nous a beaucoup aidé de ses conseils au cours de son élaboration.

A NOS MAÎTRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES
DE PARIS ET DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. CATTAN

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu contribuer à ce
travail en nous communiquant
une de ses observations.*

AUX ASSISTANTS DU TROISIÈME SERVICE
DE MÉDECINE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques a donné de grandes possibilités à la thérapeutique :

Elle a permis le traitement d'affections autrefois sans espoir ; mais elle a créé une pathologie nouvelle dans laquelle les manifestations digestives tiennent une place importante. Parmi celles-ci il en est qui peuvent être très graves comme certains accidents buccopharyngés ou certains troubles entérocolitiques cholériformes. Il n'en est pas de même des accidents anorectaux qui sont le plus souvent bénins.

Tant que leur origine n'a pas été connue, ces accidents ont posé des problèmes de diagnostic et de thérapeutique. Ce n'est plus le cas à l'heure actuelle où la relation de cause à effet a bien été mise en évidence par de nombreux travaux.

L'intérêt de la question réside surtout dans la pathogénie de ces accidents.

PREMIERE OBSERVATION (Personnelle).

M. B..., 55 ans.

Antécédents de colite spasmodique connue et traitée depuis de longs mois. Hémorroïdes avérées.

A l'occasion d'un accident d'une dent de sagesse, consulte un dentiste qui prescrit de la pénicilline par voie orale.

Après trois jours de ce traitement, apparition d'une diarrhée profuse avec ténésme intense, brûlures anales, fausses envies. Evacuation de 6 à 7 selles par jour, contenant des glaires et du sang.

Echec d'un essai de traitement de huit jours par S/N de bismuth et belladone.

Examen rectoscopique : rectite intense, congestive, avec quelques toutes petites ulcérations punctiformes localisées à la moitié inférieure de l'ampoule.

La culture des selles donne de nombreuses colonies de *protéus-mirabilis*, pas de staphylocoques, pas de levures.

Les souches de *protéus-mirabilis* étaient résistantes à de fortes concentrations de pénicilline, auréomycine, terramycine et érythromycine. Elles étaient à la limite de sensibilité à la chloromycétine. Elles étaient sensibles à la streptomycine et à tous les sulfamides.

Le malade est mis au traitement par la sulfaguanidine (6 gr par jour). En trois jours, on obtient la guérison de la diarrhée et du syndrome rectal.

En résumé : Rectite à *protéus-mirabilis* survenue au décours d'un traitement par pénicilline orale.

DEUXIEME OBSERVATION (due à l'obligeance du
Professeur De Gennes).

Mme B..., 74 ans.

Malade neurotonique, hyper-nerveuse, ayant présenté au moment de la ménopause une poussée d'ano-rectite vraisemblablement hémorroïdaire.

A l'occasion d'un épisode grippal avec infection pulmonaire, cette dame est soumise à un traitement, par injections de pénicilline, qui entraîne une sédation des troubles.

Mais, quelques jours plus tard, reprise des symptômes ; le traitement est alors confié à la terramycine (1 gr par jour). Sédation des troubles en trois jours.

Trois jours après l'arrêt de ce dernier traitement : apparition de violentes douleurs anales avec diarrhée d'une couleur vert sombre.

A l'examen on note :

— Un érythème péri-anal avec suintement, étendu au périnée et à la vulve ;

— Une rectite congestive et hypersécrétante avec mucosités très abondantes.

L'examen des selles montre une flore de colibacilles, staphylocoques et entérocoques avec d'assez nombreuses levures.

Le traitement par le Ganidan (6 gr par jour) associé à la Nystatine (6 comprimés par jour) entraîne une rapide disparition de l'érythème marginal et du syndrome rectal. La rectoscopie montre le retour à la normale de la muqueuse de l'ampoule.

En résumé : Double accident anal et rectal, consécutif à la prise de terramycine : rectite staphylococcique et mycose cutanée.

TROISIEME OBSERVATION (due à l'obligeance du Docteur Cattan).

M. D..., 35 ans.

Ce malade avait été traité par de l'*auréomycine* pour une poussée diarrhéique.

Après cinq jours de traitement, apparition d'une éruption prurigineuse de la marge de l'anus.

Examen : Erythème marginal suintant, à contours nets, rouge à reflets bronzés, étendu sur la région anopérinéale, formant un placard d'environ 7 cm de diamètre, centré par l'anus.

Il existe une petite ulcération superficielle et douloureuse de la commissure postérieure.

A la rectoscopie : Rectum et canal anal normaux.

Traitement : Par la Nystatine per os (6 comprimés par jour), et en applications locales, par pommade. Après une semaine de ce traitement un nouvel examen montre une grosse amélioration de l'érythème marginal mais persistance de la petite fissure commissurale, que l'on traite par une injection de xylocaïne.

Poursuite d'un traitement à la nystatine per os avec application locale de pommade vitaminée.

Une semaine plus tard on trouve une nette amélioration. Poursuite du même traitement.

Le malade est revu un mois après le début des troubles. Disparition complète des lésions cutanées, mais installation d'un prurit anal résiduel.

En résumé : Erythème ano-périnéal consécutif à l'absorption d'*auréomycine*.

HISTORIQUE

Les premières observations de troubles digestifs après l'emploi des antibiotiques datent de 1943, lors des campagnes d'Afrique et d'Italie, à l'occasion de l'utilisation de la pénicilline chez les blessés de guerre.

On s'aperçut que ce traitement bouleversait l'équilibre de la flore microbienne de l'organisme.

Harris, en 1950, suivi par Woods et Tomazewski, note que ce déséquilibre se fait souvent en faveur de levures et dénonce le surcroît de moniliasés à l'issue des traitements par les antibiotiques ; la fréquence de ces accidents a beaucoup augmenté depuis l'emploi des antibiotiques à large spectre antibactérien.

Manheim et Alexander, en 1954, rapportent une série de 300 observations d'accidents proprement ano-rectaux.

Une importante étude bactériologique, clinique et thérapeutique des troubles intestinaux provoqués par les antibiotiques parut à l'occasion des Journées des Gastro-Entérologues Français en octobre 1955 ; un chapitre rédigé par Boquien y traite des accidents ano-rectaux.

Une étude antérieure faite par De Graciansky, Leclercq, Delaporte et Gouin, pour le cinquième Colloque de la Filiale Marseillaise de la Société de Dermatologie d'octobre 1954, concerne les accidents cutanés des traitements antibiotiques et consacre un passage à leur localisation ano-cutanée.

Dans un article paru dans les Archives des Maladies de l'Appareil Digestif, Alfred Bensaude, Roberti et Funfshilling étudient les rectites infectieuses à germes dits banaux, en apparence primitives, et leur filiation avec les accidents rectaux de l'antibiothérapie.

ETIOLOGIE

La fréquence des accidents ano-rectaux chez les malades traités par antibiotiques varie légèrement selon les auteurs — Turelle et Maynard les trouvent chez 20 % de ces sujets, Brown les trouve dans 16 % des cas.

Les accidents se rencontrent presque exclusivement chez les adultes, et leur fréquence augmente avec l'âge des sujets. Cependant, Manheim cite un cas survenu chez un enfant de 6 ans.

Tous les antibiotiques sont capables de déclencher ces troubles. Les plus fréquemment en cause sont, par ordre décroissant :

L'auréomycine, la terramycine et la tétracycline.

La pénicilline et la streptomycine par voie parentérale peuvent également en causer, bien que proportionnellement beaucoup moins.

Une de nos observations concerne une ano-rectite après traitement par la pénicilline orale.

Les doses utilisées sont variables — certains auteurs remarquent d'ailleurs qu'en moyenne la dose journalière avait peu d'influence sur la fréquence de ces complications.

Dans la plupart des cas, les troubles apparaissent quelques jours après le traitement antibiotique.

Il en est ainsi dans nos trois observations.

Quelquefois, cependant, il s'écoule plusieurs semaines avant que surviennent ces troubles. Il est alors difficile de rapprocher leur apparition du traitement antibiotique responsable.

La cause prédisposante la plus importante est la notion d'une précédente atteinte intestinale ou rectale. Turelle a trouvé de tels commémoratifs chez quarante-deux malades de sa série.

Les hémorroïdaires, les malades atteints de prurit anal, les colitiques semblent particulièrement exposés à faire ce genre de complications. Dans les trois observations que nous rapportons, nous avons la notion d'une atteinte antérieure.

Turelle insiste sur la fréquence, chez les malades victimes de ces accidents, de troubles psychiques antérieurs. Il s'agirait souvent d'intellectuels surmenés, de revendicateurs qui incriminent volontiers le médecin qui a prescrit l'antibiotique.

CLINIQUE

Les accidents ano-rectaux de l'antibiothérapie se classent en deux formes distinctes :

- une forme ano-cutanée,
- une forme ano-rectale.

Cette classification qui repose sur un ensemble de données cliniques, se retrouve, comme nous le verrons plus loin, sur le plan étiopathogénique.

L'autonomie de ces deux formes n'apparaît pas avec netteté dans les différents articles de la littérature que nous avons consultés. La plupart des auteurs, en effet, traitent des accidents ano-rectaux en bloc, sans chercher à séparer les accidents muqueux des lésions purement cutanées. Il nous paraît cependant indispensable de traiter à part ces deux variétés d'accidents qui peuvent très bien évoluer l'une sans l'autre ; avant nous l'avons vu dans nos observations, dont une est ano-rectale pure, une deuxième purement ano-cutanée, une troisième mixte associant les deux variétés d'accidents.

FORME ANO-CUTANEE

Dans cette forme, la symptomatologie fonctionnelle dominante est la *brûlure* anale.

C'est une sensation de brûlure intense, continue, à recrudescence diurne, parfois exagérée par les selles.

Ce symptôme, dont font état les différents auteurs, est souvent confondu avec le prurit anal. Si l'on se réfère à nos observations 2 et 3, cette brûlure n'a rien à voir avec une démangeaison. La confusion est peut-être due au fait que, comme nous le verrons plus loin, on peut voir se développer un prurit résiduel au cours de l'évolution de l'érythème.

La brûlure anale est quelquefois le seul symptôme, mais le plus souvent elle s'accompagne de suintements séreux ou séro-sanglants, intenses, entraînant une macération qui aggrave les lésions.

Dans cette forme ano-cutanée il n'y a pas de trouble du transit intestinal.

L'examen montre : un érythème annulaire important, débordant largement sur la marge de l'anus, les régions fessières environnantes, le périnée, sur un rayon de 3 à 6 cm.

Les lésions sont de contours nets, avec des bords légèrement surélevés, bien séparés des limites de la peau saine. L'aspect de ce placard de coloration rouge à reflets brunâtres rappelle, selon Sidi, l'intertrigo.

Cet érythème n'est pas parfaitement homogène, il est le plus souvent marbré de taches plus claires. On note quelquefois un aspect vésiculeux eczématiforme à la périphérie.

Un caractère extrêmement important de la lésion cutanée est qu'il s'agit d'une lésion suintante ; l'hyper-

sécrétion lui donne un aspect brillant, humide, très particulier.

Sur cet érythème, lisse au début, apparaissent rapidement des ulcérations superficielles, en coup d'ongle d'abord, puis allongées en rhagades. Elles siègent tout particulièrement au pli interfessier ou au niveau des commissures anales.

Enfin, caractère essentiel selon Sidi, cet érythème est extensif. Marginal au début, il s'étend rapidement au canal anal et, en dehors, il peut gagner les régions avoisinantes, périnée, vulve, scrotum.

Selon Balex, l'aspect de la lésion serait parfois différent, elle pourrait être faite de placards multiples de coloration rouge violacé, lisses, vernissés, bordés par un épiderme macéré, blanchâtre, en collerette.

L'évolution des accidents ano-cutanés est fonction de la mise en application d'un traitement adéquat.

En effet, sous l'influence d'un traitement antimycotique et plus particulièrement de la nystatine qui, nous le verrons, est le traitement véritablement spécifique de ces lésions, on assiste à une guérison rapide.

L'érythème peut également disparaître spontanément sans traitement au bout d'un temps plus ou moins long. Mais il peut, au contraire, persister longtemps, pendant des semaines, voire même des mois.

Traité ou non, l'érythème peut laisser place à des séquelles, et notamment à un prurit anal résiduel ; celui-ci peut d'ailleurs se développer au cours de l'évolution des lésions par suite d'une eczématisation secondaire.

Selon les auteurs américains, les récives seraient fréquentes ; on peut se demander cependant s'il n'y a pas eu confusion et si ces récives ne sont pas en réalité les poussées successives d'un prurit anal résiduel ou surajouté.

FORME ANO-RECTALE

Cette forme se traduit au point de vue fonctionnel par des brûlures anales, mais contrairement à la forme précédente, la sensation douloureuse est localisée à l'intérieur du canal anal et ne déborde pas sur la marge.

Il existe d'incontestables troubles de l'exonération intestinale, faits de ténesme avec faux besoins et émissions de selles glaireuses ou séro-sanglantes ; ce syndrome est en général modéré et n'atteint pas l'acuité du grand syndrome dysentérique que l'on a observé, cependant, dans certaines formes graves.

L'examen endoscopique montre des lésions variables :

Tantôt de *rectite congestive* avec muqueuse brillante, sans ulcérations et ne saignant pas au contact.

Tantôt une *rectite ulcéreuse* avec des ulcérations d'un type assez particulier :

Selon Klotz, il s'agit d'ulcérations en cratère, disséminées sur la muqueuse, de petites dimensions, 1 à 3 mm. de diamètre.

Dans notre observation, ces ulcérations avaient des dimensions plus réduites. Minimales, en tête d'épingle, elles présentaient les caractères des ulcérations des rectites infectieuses en apparence primitives, telles qu'elles ont été décrites récemment par Alfred Bensaure. Comme dans ces rectites, il existait chez notre malade une inégale répartition des ulcérations qui prédominaient aux deux pôles de l'ampoule rectale, atteignant la région immédiatement sus-anale, en bas ; la

A côté de ces formes discrètes, on a décrit des formes graves, avec des lésions extrêmement polymorphes, rappelant tantôt la rectocolite hémorragique, sans ulcérations, tantôt au contraire la colite ulcéreuse grave, avec ses larges pertes de substance et son pronostic effroyable.

Telles sont les deux formes que peuvent revêtir les complications ano-rectales de l'antibiothérapie fongique. Nous avons vu qu'elles peuvent exister seules ou s'associer chez un même malade.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des accidents ano-rectaux de l'antibiothérapie est aisé lorsqu'ils surviennent précocement, immédiatement après le traitement responsable, et lorsqu'ils présentent les caractères typiques que nous avons décrits : d'érythème anal, ou de rectite congestive ou ulcéreuse simple.

Cependant, même dans ces cas, il convient d'étayer le diagnostic par des examens para-cliniques, en particulier, la culture des sécrétions ano-rectales à la recherche de levures ou d'un staphylocoque pathogène, agents le plus souvent responsables, comme nous le verrons à l'étude pathogénique.

Ce diagnostic est, par contre, très difficile lorsque les lésions surviennent tardivement, lorsque l'apparition de lésions porcelainées, de lichénification, donne l'aspect du prurit anal banal ou lorsque l'examen rectal révèle des lésions de rectocolite ulcéreuse ou hémorragique.

Dans la forme ano-cutanée, l'erreur de diagnostic la plus fréquente est la confusion avec le *prurit anal banal*, d'autant plus que les accidents ano-rectaux se développent souvent chez des malades sensibilisés par un *prurit anal* antérieur.

Cependant, l'érythème suintant, extensif, que nous avons décrit est bien différent des lésions classiques du prurit anal avec l'aspect porcelainé, l'épaississement des plis.

On sait, d'autre part, que des mycoses peuvent se développer indépendamment de tout traitement anti-

biotique et l'on pourrait croire à un *érythrasma* anal, si la notion d'une antibiothérapie antérieure ne venait lever tous les doutes.

Une *dermite artificielle*, avec son érythème suintant et extensif, pose un problème difficile d'autant qu'un accident ano-cutané de l'antibiothérapie peut être aggravé par une intolérance locale après application d'une pommade dans un but thérapeutique.

Dans la forme *ano-rectale*, on ne discutera guère l'*ano-rectite gonococcique* dans laquelle l'interrogatoire révélera la sodomie ou une urétro-vaginite préexistante. L'examen cytobactériologique lèvera tous les doutes. Par contre, dans les *rectites infectieuses*, dites primitives, décrite par Alfred Bensaude, l'aspect est identique. Seuls, les antécédents antibiothérapiques permettent la différenciation.

Le diagnostic avec la *recto-colite hémorragique* ou une *amibiase* ne se posera guère que dans les formes gravissimes dont nous avons fait état et dont l'identité n'est d'ailleurs pas prouvée.

La diagnostic peut se poser encore avec la *rectite hémorragique*, d'étiologie inconnue, et il est d'autant plus difficile que l'antibiothérapie est souvent préconisée dans le traitement de cette affection.

PATHOGENIE

La pathogénie des accidents ano-rectaux de l'antibiothérapie a donné lieu à de nombreuses théories. Comme pour l'étude clinique, il semble, à la lecture des auteurs consultés, que l'on n'a pas assez fait la différence sur le plan pathogénique entre la forme rectale et la forme ano-cutanée.

FORME ANO-CUTANÉE

Trois facteurs principaux ont été incriminés dans la genèse de la forme ano-cutanée qui va nous occuper d'abord ; ce sont l'allergie, l'avitaminose B et l'infection mycosique.

1° *L'élément allergique* a été soutenu par Reich, qui aurait obtenu des intradermo-réactions positives aux antibiotiques. Cependant, Milles et Vögt, qui ont pratiqué des tests semblables, chez des malades ayant présenté un érythème et du prurit après un traitement antibiotique, n'ont obtenu aucun résultat positif.

Rostenberg n'a pas eu plus de succès. Certains auteurs répliquent que ces réactions ne deviennent positives qu'après plusieurs mois. Selon eux, l'eosinophilie sanguine serait plus fidèle.

Tzanck et Sidi ont émis l'hypothèse qu'une telle sensibilisation pourrait résulter, dans certains cas, d'une impureté du produit utilisé. Lors de traitements à la pénicilline, par exemple, ils ont prouvé qu'une pénicilline de provenance différente peut être substi-

tuée à la première, sans entraîner, cette fois, d'accidents.

2° L'*avitaminose B* est un autre élément pathogénique. Des auteurs ont noté, en effet, que l'administration d'antibiotiques diminue de façon sensible l'élimination dans les urines des divers éléments du complexe vitaminique B.

Cette avitaminose résulte de plusieurs facteurs : une carence de synthèse endogène, un manque d'apport et un défaut d'absorption intestinale.

La *synthèse endogène* des vitamines du groupe B est réalisée par de nombreux micro-organismes du tube digestif : les bacilles coliformes, les pseudomonas, les protéus, les fécalis... Mc Illvain a évalué cette synthèse à 50 molécules par seconde et par cellule, la destruction de ces germes par les antibiotiques entraîne une *absence de synthèse*, en particulier de la riboflavine. Il s'y ajoute un *manque d'apport* lorsque les malades se mettent à la diète et un *défaut d'absorption intestinale*, par accélération du transit, lorsque le malade présente de la diarrhée.

Certains auteurs font remarquer cependant qu'il est difficile de parler d'avitaminose B lorsque les accidents ano-cutanés apparaissent au bout de trois jours de traitement antibiotique — le pigeon, animal très sensible à cette avitaminose, soumis à un régime de carence B totale, ne présente des troubles qu'après le dixième jour. De même, plusieurs semaines sont nécessaires à l'apparition des signes cliniques de l'aribo-flavinose.

Mais il y a longtemps que Mouriquand a insisté sur ce fait, général au cours de toutes les avitaminoses, qu'un état précarentiel peut être rapidement révélé lors de certaines agressions.

3° L'agression est le plus souvent une *infection mycosique*, c'est le facteur pathogénique le plus important de ces accidents. La levure est presque toujours un *Candida Albicans*.

Elle a été décelée dix-huit fois sur dix-huit cas de manifestations ano-cutanées par Hans et Tomazewski. Mc Vray et Sprunt observent la présence de *Monilia Albicans* dans 63 % des cas de sujets traités par antibiotiques.

Le mycélium provient du tube digestif où il vit à l'état saprophyte, cavité buccale (où on le retrouverait chez 42 % des adultes, surtout chez les femmes), intestin, où des recherches systématiques l'ont révélé avec une fréquence qui varie, selon les auteurs, de 3 % selon Sharp, à 33 % selon Smith.

En tout cas, la culture des selles chez les sujets sains ne permet le développement que de quelques colonies assez rares, alors qu'après traitement par les antibiotiques elles sont beaucoup plus nombreuses.

Moore et ses collaborateurs ont voulu expliquer cette pullulation par une *action stimulante directe* de l'antibiotique sur la croissance des levures.

L'addition de 0,2 mg. d'auréomycine par cm³ de bouillon glucosé de Sabouraud accélère la poussée de la levure, dont au bout de quelques semaines la quantité est environ le double des témoins. Mais ce résultat n'a pas été retrouvé par Lipnik avec de l'auréomycine cristallisée, ni par Johnson, ni par Woods.

Le résultat de ces recherches ne permet pas de retenir une quelconque influence de l'antibiotique sur la croissance de *candida Albicans*.

La pullulation de cette levure s'explique mieux par sa résistance aux antibiotiques, alors que de nombreuses espèces microbiennes sont éliminées.

D'autres espèces de la flore fécale résistent à l'antibiotique, mais sont sensibles à l'avitaminose B. Il se crée ainsi un déséquilibre de la flore fécale qui confère au germe privilégié (*candida* en l'espèce) un pouvoir pathogène qu'il n'aurait pas autrement.

Mais cette pullulation des levures dans les selles ne permet pas à elle seule d'expliquer la survenue des accidents ano-cutanés et Woods rapproche ainsi trois malades atteints de diarrhée avec prolifération de *Candida* dans les matières fécales, de trois autres sujets, traités par auréomycine, qui ne présentaient aucun trouble, mais chez lesquels la levure proliférait également et représentait l'organisme prédominant dans les coprocultures.

FORME ANO-RECTALE

S'il est possible qu'une mycose ou l'intolérance locale soient responsables d'un nombre limité d'accidents ano-rectaux, dans la plupart des cas, on doit incriminer un *déséquilibre de la flore microbienne fécale* analogue à celle qui est responsable des accidents cholériformes graves. Il y a prolifération d'un germe résistant à l'antibiotique, qui n'est plus gêné par la concurrence vitale.

L'avitaminose B qui, comme nous l'avons dit, est constante au cours de ces traitements, favorise ce déséquilibre.

Le germe qui se développe anormalement est souvent un staphylocoque pathogène dont le malade était porteur, ou qu'il a reçu d'un porteur sain. Mais ce peut être un tout autre germe. Dans une de nos observations, il s'agissait d'un *protéus*.

Cette pathogénie est confirmée par la coproculture et par le traitement efficace, par un sulfamide ou un autre antibiotique.

La *pathogénie des formes rectales* graves nous paraît plus complexe et on peut se demander si la mise en œuvre du traitement antibiotique ne joue pas le rôle de facteur déclenchant d'une affection plus grave chez un sujet prédisposé.

Ainsi, les observations de recto-colite hémorragique, ou d'"ulcération colitis", d'ailleurs exceptionnelles, ne seraient pas directement liées à l'absorption d'antibiotiques et ne sauraient être classées parmi les accidents de l'antibiothérapie fongique.

TRAITEMENT

a) TRAITEMENT PRÉVENTIF

Avant d'envisager le traitement des accidents ano-rectaux de l'antibiothérapie, il convient de préciser d'abord quelques règles préventives.

La *posologie* des antibiotiques ne doit pas être excessive, le surdosage prédispose aux complications — celles-ci seraient moins fréquentes, selon Dearing et Heilman, si les antibiotiques sont pris au moment des repas.

Le *régime lacto-végétarien*, riche en lactose et en levure de bière, aurait une action protectrice sur l'équilibre de la flore fécale.

Les *ferments lactiques* réensemencent le tube digestif en lactobacilles.

Ils sont malheureusement sensibles aux antibiotiques.

L'*administration de vitamine B* fait partie des précautions thérapeutiques habituelles, mais il nous semble indispensable d'y adjoindre un antimycotique, la Nystatine, et un antibactérien, la sulfaguanidine, pour entraver une éventuelle prolifération fongique ou bactérienne.

Le traitement antibiotique responsable sera interrompu, si cela est possible, dès les premiers troubles.

b) TRAITEMENT CURATIF

Le traitement curatif est basé sur la pathogénie.

Dans la forme ano-cutanée on utilisera la nystatiné par voie orale (6 comprimés par jour) et sous forme de pommade. C'est un antimycotique très actif et qui agit très rapidement. Ultérieurement on sera quelquefois amené à utiliser le traitement du prurit anal banal.

Dans la forme ano-rectale, avant même d'avoir les résultats de la coproculture et de l'antibiogramme, on prescrira un traitement par la sulfaguanidine (12 comprimés à 0,5 g. par jour), la plupart des germes intestinaux y étant sensibles, on associera ensuite un antibiotique, spécifique de la souche isolée. Il convient à ce propos de souligner l'intérêt de l'érythromycine qui, à la dose de 2 g. par jour, est active contre la plupart des staphylocoques. Localement on utilisera un pansement rectal — les suppositoires au collargol à 10 % restent, pour Alfred Bensaude, la médication élective de toutes les infections ano-rectales.

CONCLUSIONS

1° A l'occasion de trois observations, nous avons fait une revue générale des accidents ano-rectaux de l'antibiothérapie.

2° Il nous est apparu que, dans les ouvrages consultés, l'on n'a pas suffisamment différencié les localisations margino-anales des localisations rectales.

Nous croyons qu'il y a lieu de décrire tant sur le plan clinique que sur le plan pathogénique :

- a) Des accidents ano-cutané.
- b) Des accidents ano-rectaux.

Ces accidents s'associent parfois chez le même malade, comme dans une de nos observations, mais ils évoluent le plus souvent isolément.

3° Contrairement aux descriptions de la plupart des auteurs, nous croyons que l'élément essentiel du syndrome fonctionnel de la forme ano-cutanée n'est pas du prurit anal, mais bien des brûlures extrêmement pénibles : la distinction entre ces deux symptômes est parfois délicate, la guérison de l'érythème produit par les antibiotiques laissant souvent place à un prurit résiduel.

4° La forme ano-rectale se traduit souvent par une rectite ulcéreuse aux caractères particuliers. Les ulcérations que nous avons observées sur un de nos malades nous ont paru plus discrètes que celles décrites

par Klotz. Elles ressemblaient davantage aux ulcérations décrites récemment par Alfred Bensaude dans certaines rectites infectieuses basses d'allure primitive.

5° La nette différenciation clinique entre les formes ano-rectales et ano-cutanées, se retrouve sur le plan pathogénique si l'on excepte un facteur allergique qui peut se rencontrer dans les deux cas.

— Les accidents ano-cutanés seraient dus au développement d'une levure, l'avitaminose B jouant un rôle favorisant ; le plus souvent, il s'agirait de *Candida albicans*.

— Les accidents ano-rectaux relèveraient d'une pathogénie infectieuse et seraient dus à la prolifération anormale d'un agent microbien résistant à l'antibiotique utilisé. Il s'agirait le plus souvent d'un staphylocoque pathogène.

6° Au point de vue thérapeutique :

— La forme ano-cutanée relève d'un traitement anti-mycotique : la nystatine étant la médication de choix.

— Les accidents ano-rectaux bénéficient d'une médication bactériostatique : la sulfaguanidine est particulièrement active. On pourra y joindre après coproculture et antibiogramme, l'antibiotique actif contre l'agent microbien incriminé.

Vu : *Le Doyen*,

LÉON BINET.

Vu : *Le Président de Thèse*,

L. DE GENNES

Vu et permis d'imprimer .
Le Recteur de l'Université de Paris

Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ÁLVAREZ (W.C.). — Diarrhea following the use antibiotics. Editorial. *Gastro-Enterology* vol. 27, n° 3.
- APPELBAUM et LEFF. — Occurrence of superinfections during antibiotic Therapy. *J.A.M.A.* 13, n° 8, 11 Septembre 1948, 119-121.
- AUBERTIN et VERIN. — Accidents cutanés de la chloromycétine et de l'aureomycine. *Soc. Méd. et Chir., Bordeaux*, 19 Janvier 1951.
- BALEX. — Les moniliases, complications des traitements par antibiotiques. *Conc. méd.*, 24 Avril 1954, 1.723.
- BARBER et ROSWA DOWSKA-DROWZENKO. — Infection by Penicillin. Resistant Staphylococci. *Lancet*, 2, 23 Octobre 1948, 641-644.
- BAROCC. — Handbook of antibiotics. Reinhold, ed., 1950, New-York.
- BARTHOLOMEW et NICHOLS. — Use of milk to control vomiting caused by aureomycine. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 25, 1950, 370-373.
- BATEËAN, BARBERIO, GRICE, KLOPP et PIERPONT. — Complications fatales survenues chez des cancéreux à la suite d'une thérapeutique antibiotique. *Arch. Int. Méd.*, 90, 1952, 763.
- BAZEK. — Moniliases compliquant les thérapeutiques antibiotiques : leur traitement par la vitamine B 12. *Soc. Méd. Chir. et Pharm. Toulouse*, 20 Mai 1955.
- BENHAM et HOPKINS. — Yeastlike fungi found on the skin and in the intestines of normals subjects : Survey of 100 persons. *Arch. Dermat. and Syphil.*, 28, 1953, 532.
- BERKER et PULASKI. — Effets de la terramycine sur la flore intestinale. *Ann. Ac. Sc. N.Y.*, 53, 1950, 324.
- BERNARD (J.), MATHÉ (G.) et DROUHET. — Les infections à candida albicans au cours des hémopathies malignes

- décompensées ; leur traitement par la mycostatine. Soc. Fr. d'Hématologie, séance du 18 Novembre 1954.
- BICKEL. — Effets secondaires des antibiotiques sur l'organisme humain. Réunions et conférences, III. Le François, éd., Paris 1952.
- BICKEL, BARAZZONE, ENGEL, FALBRIARD, GREDER, RENTCHICK et SECRETAN. — Les effets seconds des antibiotiques. Rev. Méd. de la Suisse Romande, 73^e année, N° 10, 25 Octobre 1953, 817-899.
- BENSAUDE (A.), ROBERTI et FUNFSHILLING. — Les rectites infectieuses à germes dits banaux en apparence primitives. Arch. Malad. App. Digestif, tome 45, n° 9, 1956.
- BOQUIEN et ALLIOT. — Troubles digestifs provoqués par les antibiotiques. Journées des Gastro-Entérologues Français. 23-24 Octobre 1955.
- BOQUIEN, HERVOUET, DAUPHIN et Mlle VERDIER. — Sur les accidents de la Chloromycétine. B.M.S.M.H.P., 17 Novembre 1950, 1403.
- BRICAIRE. — Deux antibiotiques récents : l'érythromycine et la soframycine. Rev. du Prat., 3, N° 33, 2.493.
- BRISOU. — Antibiotiques et synthèse des complexes B. Les sélections et P.M. 61, N° 36, 23 Mai 1953.
- BRISOU et ARDISSON. — Flore intestinale des sujets traités par les antibiotiques. Ann. Inst. Past., 82, 1952, 603.
- BROWN. — Le tractus gastro-intestinal et les selles après traitements par auréomycine. Antibiot. and Chemoth., 2, 1952, L.
- Moniliasis following antibiotic therapy. Lancet, 20 Février 1954, 398.
- Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy. J.A.M.A., 1^{er} Juin 1953, 206.
- The gastro-intestinal tract and stool following aureomycine therapy antibiotic and Chemoth., U.S.A., 2, N° 1, Janvier 1952, 5-11.
- BROWNE. — Moniliasis following antibiotic therapy. Lancet, 20 Février 1954, 393.
- BUTTIAUX (R.), TACQUET (A.) et GAUDIER (B.). — Bactériologie des syndromes intestinaux provoqués par les antibiotiques. Journées des Gastro-Entérologues Français, Octobre 1956.
- CAMPBELL et SASLAW. — Enhancement of growth of certain fungi by streptomycin. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 10 Mars 1949, 562.

- CARRÈRE et ROUX. — Action de la terramycine sur la flore intestinale aérobie du cobaye et du chat. Ann. Inst. Past. 31 Juillet 1951, 352.
- CARRÈRE, ROUX et MAURY. — Flore microbienne intestinale des cobayes traités par divers antibiotiques. Rev. Immunol. et Thérap. antimicrob., 16, N° 6, 1952, 406.
- CATHALA, POUPINET, JANET et NAUDOT. — Sur quelques observations d'infections entérales graves chez le nourrisson, traité pour d'autres infections. Le Nourrisson. Septembre-Octobre 1954, 198.
- CHABBERT. — Aspects de la résistance des germes aux antibiotiques. Presse Méd., 60. N° 17, 1952, 353.
- CHEWNING. — Colitis following oral Administration of Aureomycin and Terramycin. Virginia Medical Monthly, Richmond, 79, Mars 1952, 121-176.
- CHINI (V.). — Besoins vitaminiques et antibiotiques. Acta Vitaminologica, Milan, Avril 1953, 69-72.
- CHRISTIANSON, DACQUISTO et DOBBS. — Micrococcic (staphylococcic) enteritis recovery following shock. Arch. Int. Med., vol. 26, N° 4, 645.
- COLE. — Recovery of aureomycin from the gastro-intestinal tract following intravenous administration. J. Lab. and Clin. Med., 41, 1953, 670.
- CUSSART (R.P.). Classification des rectites et leurs traitements. Thèse, Paris, 1941.
- D'AGATA. — Médification de la flore fécale après administration d'antibiotiques (chloramphénicol, auréomycine et terramycine). Riforma Med., 68, 10 Juillet 1954, 757-762 (Naples).
- DEARING et HEILMAN. — The effect of auréomycin on the bacterial flora of the intestinal tract of man, a contribution to properative preparation. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25, 1950, 87.
- DEARING et HEILMANN. — The effect of antibacterial agents on the intestinal flora of patients, the use of auréomycin, chloromycin, hydrostreptomycin, sulfasuxidin and sulfathalidin.
- DEARING et NEEDHAM. — Les effets de la terramycine sur la flore bactérienne intestinale des malades préparés pour la chirurgie intestinale. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. n° 3, 31 Janvier 1951, 49-52.
- DE GENNES, BRICAIRE, TOURNEUR, WEIL-FAGE et AUBERT. — Sur quatre observations d'infections traitées par l'érythromycine. B.M.S.M.H.P., 69, 1953, 377.

- DEMEREZ. — Production of staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicillin. Proc. Nat. Acad. Sc., 31 Janvier 1945, 16-24.
- DI CAPRIO et RANTZ. — Effet de la terramycine sur la flore bactérienne de l'intestin chez l'homme. Arch. Int. Méd. Novembre 1950, 86.
- DI RAIMONDO. — In vitro and in vivo antagonism between vitamins and antibiotics. Rev. Int. de Vitaminologie, Berne, vol. 23, N° 1, 1951.
- DI RAIMONDO et COLL. — Nouvelles recherches sur la dysvitaminose due aux antibiotiques en biologie et en chirurgie. Acta Vitaminologica, Milan, 7 Février 1953, 734.
- DORN BUSH, PETZGER et SHAPSE. — Evaluation of rural aureomycin for intestinal antiseptis. J.Bact., 59, 1950, 309.
- DUCHESNAY. — Les accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. Thérapie, 8, N° 4, 1953, 632.
- DUVERNE, MULLER et BOMMAYNE. — Les accidents cutanéomuqueux observés au cours des traitements par chloromycétine dans un service de typhoïdiques. Lyon Méd., 17, 1950, 274.
- EDITORIAL. — Gastro-Intestinal reactions to antibiotics. Lancet, 16 Février 1952.
- FINLAND. — The present statuts of antibiotics in bacterial infections. Bull. N.Y. Acad. Med. 27, N° 4, 1951, 199.
- FINLAND et WEINSTEIN. — Complications provoquées par des agents antimicrobiens. New Engl. J. Med., 248, Février 1953, 220.
- FINLAND, PURCELLE, WRIGHT, BEN DEL LOVE, MOU et KASS. — Clinical and laboratory observations of a new antibiotic, terracylin. J.A.M.A., 154, N° 7, 13 Février 1954, 567.
- FOLEY et WINTER. — Increased mortality following penicillin therapy of chick infected with candida albicans var. Stelladoidea. J. Inf. Dis., 85, Nov.-Décembre 1949, 26.
- GATES. — Incidence of intestinal side ; effects with tetracylin. J. Indiana M.A., Indianapolis. 47, Octobre 1954, 1101.
- GAUSEWITH, JONES et WORLEY. — Fatal generalised moniliasis : report of case. Ann. J.Clin.Path., 27, 1951, 47.
- GOIFFON (R.) et GOIFFON (B.). — Signes coprologiques des diarrhées par antibiotiques. Presse Méd., 27 Mars 1954, 488, 62.

- DE GRACIANSKY, LECLERCQ, DELAPORTE et GOUIN. — Les dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques. V^e Collège intern. Filiale Marseil., Soc. de Derm., Octobre 1954.
- GUILLEMAN. — Complexes vitaminiques B et antibiotiques. Rev. du Prat., III Mars 1955.
- HARRIS (H.-J.). — Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis with special reference to side effects. J. Am. Med. A., 142, 21 Juin 1950, 161.
- HAY et MCKENZIE. — Side effects of oxytetracyclin (terramycin) therapy. Lancet, 8 Mai 1954, 945.
- HEILMAN, HERBEL, WELLMAN et CERACI. — Some laboratory and clinical observation on a new antibiotic : erythromycin. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 27, 1952, 285.
- HERBEL, HEILMAN, WELLMAN et BARTHOLOMEW. — Terramycin : some pharmacology and clinical observations. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 25, 1950, 183.
- HESSE. — Phénomènes toxiques accompagnant l'emploi thérapeutique de nouveaux antibiotiques. Thérapie Woch., 2, N^o 16-17, 1952, 514-517.
- HILLEÅND, GILBRIN, BRULE et FAURE. — Stomatite, œsophagite, gastrite, ano-vulvite avec lésions papulo-vésiculeuses au décours d'une fièvre typhoïde traitée par la chloromycétine. B.M.S.M.H.P., 2 Juin 1950, 953.
- HUERGA, GYORGY, WALDSTEIN et KATZ. — Effets des antibiotiques sur la dégradation de la flore du tube digestif. J. of Clin. iol., 32, 11 Novembre 1953, 1117 ; Anal. in Sem. des Hôp., 2 Février 1954, 546.
- HUPPERT, Mc PHERSON et CAZIN. — Pathogenesis of candida albicans infection following antibiotic therapy. Effect of antibiotics in growth of Candida Albicans. J. Bact. 1953, 171, 176.
- JACOB, SCHWEINBURG et RUTHEMBURG. — Effects of intravenous aureomycin on the intestinal flora of dog and man. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 78, 1951 ; 43, 121.
- JANBON, ROUX, BERTRAND et SALVAING. — L'exaltation staphylococcique par la terramycine. Bull. Acad. Nat. Méd., 22-29 Janvier 1952, 59-60.
- JANBON, BERTRAND, ROUX et SALVAING. — La flore fécale en cours de traitement par terramycine. Montpellier Méd., Mai 1952, 312.
- JAUSION et Mlle Y. HERVÉ. — Les mycoses suscitées par l'antibiase fongique. V^e Colloque de la filiale Marseillaise de la Société de Dermatologie, Octobre 1954.

- JENSENS et BRUTSAERT. — Administration prolongée d'antibiotiques ; moniliase et autres complications biologiques. Ann. Soc. Belg. Méd., Trop. 32, N° 5, 1952, 465.
- JOHNSON, BRANNAU et HEARD. — Entérocôlites et rectocôlites. Surgery, Juin 1956.
- JUKES et WILLIAMS. — Nutritional effects of antibiotics. Pharmacol. reviews, Décembre 1953, 381-550.
- KALLET et DAULIN. — Anal irritation following use of antibiotics. Ann. Practitioner and digest of treatment. Philadelphia, 3 Mai 1952, 394-432.
- KAREL et ROACH. — A dictionary of antibiosis. Col. univ. Pr. N.Y. 1951.
- KEEFER. — Alterations in normal bacterial flora of man secondary infections during antibiotic therapy. Am.J.Med., II, N° 6, Décembre 1951, 665.
- KLIGMAN. — Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy. J.A.M.A., vol. 149, N° 11, 12 Juillet 1952.
- KLOTZ et GOUDAL. — Accidents de la streptomycino-thérapie. Enc. Méd. Chir., 16075 D.
- KLOTZ, PALMER et KIRSCHNER. — Proctites côlites dues à l'auréomycine ; 5 observations, Gastro-Enterology, vol. 25, 1953, 44.
- KUTSCHER, BUDOSKY et CHILTON. — Reactions following use of bacitracin, tyrothricin, gramicidin and polymyxin. J. Allergy, 25 Janvier 1954, 46-54.
- LEFEBVRES-ROUSSELOT. — Rôle des bactéries du tractus digestif dans la synthèse des vitamines chez les mammifères et les oiseaux. Ann. Nutr. Alim., 6 ; 1952, 5-25.
- LEITNER. — Vitaminic deficiency and antibiotics. Brit.Med. J. N° 46, 26 Février 1950, 51.
- LELONG, ALISON, LETAN, VINH, DAO VAN TY, DESMONTS et CABANES. — Le muguet généralisé (septicémie à Candida albicans). Ann.Med., N° L ; 1953.
- LHERAÛTE. — A propos des accidents digestifs provoqués par des antibiotiques. Rev.Gén.Méd. et Chir. de l'Union Française, N° 6116, 15 Octobre 1952, 1823.
- LINZ. — Sur la présence de staphylococcus pyogène dans les matières fécales humaines. Ann. Biol. Clin. Octobre-Décembre 1953, 612.
- LIPNICK, KLIGMAN et STRAUSS. — Antibiotic and fungus infections. J. Investing, Dermat., 18, 1952, 247-260.

- McCURDY et NETTER. — Effets de la pénicilline et des antibiotiques à spectre étendu, sur l'apparition d'une flore bacillaire à Gram négatif. Dep. of Childrens Hospital, Buffalo, 23 Octobre 1951.
- McGOVERN, PARROT et EMMONS. — Effect of aureomycin and cchloramphenicol on fungal and bacterial flora of children. New England J. Med., Boston, 248, 5 Mars 1953, 397-440.
- McVAY et SPRUNT. — Study of monoliasis in aureomycin therapy. Proc.Soc.Exper. Biol. et Med., 78, 1956, 759-761.
- MANHEIM. — Complications ano-rectales de l'auroéomycine, de la terramycine et du chloramphénicol. N.Y. Stat. J. Méd., 51, 1951, 2759.
- MANHEIM et ALEXANDER. — Ano-rectal complications following aureomycin, terramycin and chloromycetin therapy, N.Y. Stat. J. Med., 54, 15 Janvier 1954, 231-233.
- MAURY. — Modifications de la flore microbienne intestinale aérobie du cobaye sous l'action de divers antibiotiques. Thèse, Montpellier, 1952.
- METZGER. — Antibacterial action of oral aureomycin on contents of the colon of man. Antibiot and Chimioth., 2, 1952, 91-102.
- MONTEL. — Glossite, stomatite et dermo-épidermite pluriorificielle au cours d'un typhus de laboratoire traité par la chloromycétine. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 199, N° 3, 1950, 295.
- MOUNTAIN et KRUMENACHER. — L'acide undécylénique par voie orale dans la prévention des complications par *Monilia albicans* secondaires à l'utilisation d'antibiotiques. Am. J. of Med., Sc. 225, N° 971, Mars 1952, 274.
- MOURIQUAND. — Entéro-carences vitaminiques et antibiotiques. J. de Méd. de Lyon, 20 Avril 1952, 373.
- MOURIQUAND (J.). — Le drame intestinal des antibiotiques. La médecine, 33, N° 5, Mai 1952, 8, 19.
- MOZER. — Flores de substitution au cours des traitements par les antibiotiques. Soc. Méd. Genève, 6 Mai 1952, Praxis, N° 37. 11 Septembre 1952, 821.
- MULLER et VOGT. — Sur les accidents provoqués par l'auroéomycine, la chloromycétine et la terramycine. Praxis, 1, 1951, 1.047.
- MONOZ et GEISTER. — Gastro-intestinal reactions to antibiotics. Lancet, 262, N° 6.703, 1952, 352.

- MURATORE. — Les antibiotiques. Conférences à la Clin.Méd. Thérapeutique de Marseille. Conc.Méd. 8 Mai 1954, 1899.
- PAINE. — In vitro experiments with monilia and escherichia coli to explain moniliasis in patients receiving antibiotics. Antibiot. and chimioth., 2, 1952, 655-658.
- PAPPENFORT et SCHNALL. — Moniliasis in patients treated with aureomycin. Clinical and laboratory evidence that aureomycin stimulate growth of candida albicans. A. M.A. Arch. Int. Med. 88, Décembre 1951, 729-735.
- PAPPENFORT, SCHNALL et MOORE. — In vivo and in vitro effect of aureomycin hydrochlorid on syringospora (monilia) Albicans. J.Lab. and Clin.Med., 37, 1951, 703.
- PESLE et MENART. — Traitement des complications mycosiques de l'antibiothérapie par l'acide undécylénique. Bull. Méd., N° 22, 15 Novembre 1953.
- PLANSON (E.). — Prophylaxie des accidents cutané-muqueux muqueux dus à la chloromycétine et à l'aureomycine par le complexe B. Presse Méd., N° 33, 1951, 675.
- PLICHET. — Les infections fongiques compliquant la thérapeutique par les antibiotiques. Pr. Méd., 21 Mars 1953.
- PONS. — Les accidents de la terramycine. Thèse Montpellier, 1952.
- RENTCHNICK. — Les accidents provoqués par les antibiotiques. Thèse, Genève, Karger, Bâle, 1954.
- Les staphylococcies : complications des traitements antibiotiques. Conc. Med., N° 6, 6 Novembre 1954, 539.
- RIVERA, AUS et SBOROV. — The effect of terramycin on the intestinal flora. Ann. Int. Med., vol. 7, N° 4, 546-550.
- ROSSI. — Antibiothérapie et substitution d'infection. Pathol. Gén. Fr., 52, N° 643, 1952, 743-746.
- ROGSTEMBERG et WEBSTER. — Mechanism of cutaneous drug reaction, especially to antibiotics. J.A.M.A. vol. 154, N° 3, 16 Janvier 1954, 221.
- SANDMAN. — Comportement de l'intestin dans le traitement par la chloromycétine. D.Méd. Woch., 17, 1952, 557.
- SBOROV, JAY et WATSON. — The effect of aureomycin on urobilinogen formation and the fecal flora. J. Lab. and Clin. Med., 43, 1949, 1743.
- SCHRIGLEY et ROWSON. — Antibiotiques et moniliasis. Lancet, 251, N° 6683, 1951, 594.
- SCURO. — Effets secondaires des antibiotiques analogues à l'avitaminose B. Clin., Thérap. 5 Décembre 1953, 550-567.

- SELIGMAN. — Virulence enhancing activities of aureomycin in candida albicans. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79, 1952, 481-484.
- SHARP. — The growth of candida albicans during antibiotic therapy. Lancet, 20 Février 1954, 390.
- SERVINO, LIPPI et BENETAZZO. — Nouvelles considérations sur l'action des antibiotiques sur la flore intestinale. Arch. Ital. Med., Trop. Parasit., 31, N° 8, 1950, 606.
- SIDI et PLAS-ARBITTI. — Manifestations anales consécutives aux absorptions d'antibiotiques par voie buccale. Sem. Hôp. Paris, 20 Janvier 1954, 275.
- SMITH. — Disturbance of normal bacterial ecology by administration of antibiotics with development of new clinical syndromes. Ann. Int. Med., 37, 1952, 1135. longée de terramycine sur la flore fécale. Bact. Proc.
- SPAULDING, TYSON et LASEY. — Effets de l'administration pro-1952, 113.
- SPINK. — Clinical problems relating to the management of infections with antibiotics. J.A.M.A., 152, N° 7, 13 Juin 1953, 585.
- Staphylococcal infections and the problem of antibiotic resistant staphylococci. J.A.M.A. Arch. Int. Med., Chicago, 4, Août 1954, 167-196.
 - Clinical and biologic significance of penicillin-resistant staphylococci, including observations with streptomycin, aureomycin, chloramphenicol and terramycin. J. Lab. and Clin. Med., 37, Février 1951, 276-293.
 - Indicating the therapeutic use of antibiotics. J.A.M.A., 27 Janvier 1951.
- SUMMER (J.). — Rapport sur 3 cas de carence en vitamine B au cours d'un traitement par la streptomycine. Tuberc. G.B., 30, N° 3, 1949, 62-65.
- TERMINE. — Rôle de la vitamine B₁₂ dans certains accidents internes des antibiotiques et dans certaines dermatomycoses. V° Congrès Fil. Mars. Soc. Derm. et Syph. Octobre 1954.
- TOŁASZEWSKI. — Side-effects of chloramphenicol and aureomycin, with special reference to oral lesions. Brit. Med., J. 7, 24 Février 1951, 389-392.
- VELU. — Quelques problèmes biologiques posés par les antibiotiques. Produits Pharm.; Février 1954, 26.
- VICTOR, NAPPAR et BARRETT. — La synthèse des vitamines B par les bactéries intestinales. Vitamines and Hormones, 3, 1945, 23.

- WEINSTEIN. — Spontaneous occurrence of new bacterial infections during course of treatment with streptomycin or penicillin. *Ann. J. Med. Sc.*, 214, 1947, 56-63.
- WEINSTEIN, GOLDFIELD et TE-WEN CHANG. — Infections occurring during chemotherapy : a study of their frequency. Type and predisposing factors. *New England, J. Med.*, BostonB, 257, 12 Août 1954, 247-255.
- WERNER. — Moniliasis during antibiotic therapy. *Lancet*, 26 Septembre 1953, 675.
- WILLCOX. — Ano-rectal syndrom and other mild side-effects of aureomycin. *Lancet*, 2, 28 Juillet 1951, 154.
— Phylcoccal pseudomembranous enterocolitis complicating treatment aureomycin. *Lancet*, 17 Nov. 1954, 999.
- WOODS, MANNING et PETERSON. — Monilial infections, complicating the therapeutic use of antibiotics. *J.A.M.A.*, 27 Janvier 1951.

